

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

Referenz Pädiatrie

Genetische Fehlbildungen und Syndrome > Angeborene Fehlbildungen

Maja Hempel

Angeborene Fehlbildungen

Maja Hempel

Steckbrief

Funktionell bedeutsame Fehlbildungen sind bei etwa 2–3% der Neugeborenen nachzuweisen, ihr Vorhandensein sollte immer eine gezielte Suche nach weiteren, offensichtlichen und nicht offensichtlichen Fehlbildungen nach sich ziehen. Beim Vorliegen mehrerer Fehlbildungen ist eine genetische Grundlage derselben wahrscheinlich. Die Kombination bestimmter Fehlbildungen weist auf definierte Fehlbildungssyndrome hin.

Aktuelles

- Mit der Etablierung genomweiter Untersuchungsmethoden in der Diagnostik ist die Aufklärungsrate der Ursachen von Fehlbildungssyndromen/kombinierten Fehlbildungen deutlich gestiegen, sie liegt jedoch unter der Aufklärungsrate von Entwicklungsstörungen.

Synonyme

- Anomalien
- Malformation

Keywords

- Anomalien
- Fehlentwicklungen
- Fehlbildungen
- Malformationen

Definition

Angeborene Fehlbildungen sind qualitative morphologische Fehlentwicklungen, die in der Regel in der Embryogenese entstanden sind. Die Fehlentwicklungen können ganze Körperregionen, einzelne Organe oder Teile eines Organs betreffen und sich durch abnorme Größe, Form, Struktur, Nichtexistenz (z.B. Nierenagenesie) oder vermehrte Existenz (z.B. Hexadaktylie) ausdrücken.

Epidemiologie

Häufigkeit

- funktionell bedeutsame Fehlbildungen bei 2–3% aller Neugeborenen
- in der Häufigkeit absteigend:

- Herzfehler 65:10000
- Hypospadie 13:10000
- Lippen-Kiefer-Gaumenpalte 9:10000
- gefolgt von Klumpfuß, Reduktionsfehlbildungen von Extremitäten, Spina bifida, Analatresie/Analstenose und Ösophagusatresie

Altersgipfel

- Manifestation in der Regel bei Geburt
- noch einmal 2% bis zum 5. Geburtstag

Geschlechtsverteilung

- Jungen sind etwas häufiger betroffen.

Prädisponierende Faktoren

- genetisch bedingte Fehlbildungssyndrome in der Familie
- Konsanguinität der Eltern
- erhöhtes Alter der Eltern

Einteilung und Erscheinungsformen

- Fehlbildungen können jedes Organ betreffen, ihre Einteilung erfolgt dementsprechend.
- Darüber hinaus wird je nach entwicklungsbiologischer Entstehung der angeborenen Fehlbildung unterschieden in Malformation, Dysplasie, Disruption und Deformation (Tab. 441.1). Letztere kann sich auch nachgeburtlich manifestieren, z.B. Skoliose bei Muskelerkrankungen.

Tab. 441.1 Entwicklungsbiologische Einteilung angeborenen Fehlbildungen.

Fehlbildung	Erläuterung
Malformation	qualitative Anlagestörung, z.B. Herzfehler
Deformation	durch mechanische Kräfte auf normal angelegte Organe entstanden, z.B. Klumpfuß
Dysplasie	zelluläre und gewebsspezifische Fehlentwicklung/Fehlfunktion, z.B. Skelettdysplasien
Disruption	Störung der normalen Organentwicklung durch äußere Einflüsse, z.B. Amnionschnürfurchen

Symptomatik

- Fehlbildungen von Organen in unterschiedlicher Art und funktioneller Relevanz

Diagnostik

- Der Nachweis einer Fehlbildung muss die Suche nach weiteren Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen nach sich ziehen.
- Liegen mehrere Fehlbildungen mit/ohne Entwicklungsstörung vor, sind diese wahrscheinlich genetisch bedingt und ggf. einem definierten Fehlbildungssyndrom (z.B. CHARGE) zuzuordnen.

Red Flags

- s. Tab. 441.2

Tab. 441.2 Red Flags bei angeborenen Fehlbildungen.

Red Flags	Hinweis auf Notfall
(intrauterine) Wachstumsretardierung plus radiale Anomalien plus Auffälligkeiten des Blutbilds	Fanconi-Anämie; Cave: ionisierende Strahlung
Herzfehler (den Ausflusstrack betreffend) plus Thymushypoplasie	Mikrodeletionssyndrom 22q11.2; Cave: Hypokalziämie, Infektanfälligkeit

Red Flags	Hinweis auf Notfall
Omphalozele, Kerbe im Ohrläppchen, große Zunge	Beckwith-Wiedemann-Syndrom; Cave: Hypoglykämie, je nach genetischer Grundlage ggf. erhöhtes Tumorrisiko bis zum 8. Lebensjahr
Linsenluxation	Marfan-Syndrom; Cave: Aortenaneurysmen/-dissektion

Diagnostisches Vorgehen

- Genetischen Analysen sollten früh in der Diagnosefindung eingesetzt werden (Abb. 441.1).
- Dabei hängt das konkrete diagnostische Vorgehen im Wesentlichen davon ab, ob, und wenn ja, welche klinische Verdachtsdiagnose gestellt werden kann.
- Für die klinische Differenzialdiagnostik sind die vorliegenden Fehlbildungen sowie assoziierte Symptome (z.B. Wachstumsretardierung, Entwicklungsstörung, endokrinologische Auffälligkeiten) heranzuziehen, weshalb nicht invasive Bildgebung und metabolisch/endokrinologische Basisdiagnostik der genetischen Analysen vorangestellt, ggf. gleichzeitig eingeleitet werden sollten.

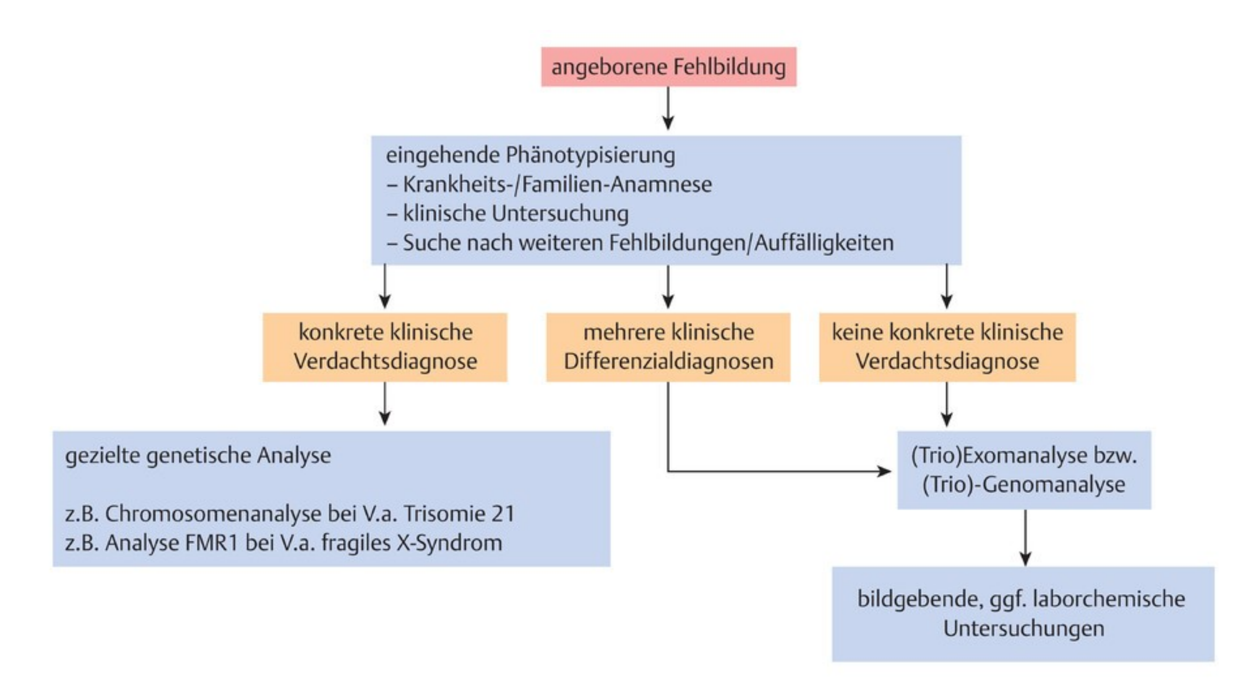


Abb. 441.1 Diagnostisches Vorgehen bei angeborenen Fehlbildungen.

Anamnese

- Die Anamnese leitet die Diagnostik, ihr kommt dementsprechend eine besondere Bedeutung zu (Tab. 441.3).

Tab. 441.3 Anamnese bei angeborenen Fehlbildungen.

Bereich	Beispiele
Schwangerschaft	Alter der Eltern bei Konzeption, mütterliche Komplikationen (z.B. Infektionen,), teratogene Noxen (z.B. Medikamente, Drogen), fetales Wachstum, Kindsbewegungen, Fruchtwassermenge, pränatale Diagnostik, Ultraschallbefunde
Geburt	Gestationsalter, APGAR, Nabelschnur-pH, Geburtskomplikationen, Geburtsmaße (Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang), Adaptation
Neugeborenenperiode	diagnostizierte Fehlbildungen einschließlich ihrer funktionellen Relevanz, neurologischen Auffälligkeiten (auffälliges Schreien, Trinkschwäche), Komplikationen (Ikterus, Krampfanfälle, Apnoen)
Verlauf	Behandlung/Versorgung der Fehlbildungen, Komplikationen, ggf. Diagnose weiterer Fehlbildungen, Wachstum (Körpermaße perzentilenparallel?), Entwicklungsstörung
Organfunktion	einzeln abfragen, zusätzlich Sehen, Hören, Riechen erfragen
aktuelle Symptome	im Vordergrund stehende Symptome, Probleme, Herausforderungen; Rückmeldung der betreuenden Ärzte Belastung der Familie
bisherige Diagnostik und Behandlung	Krankenhausaufenthalte, bisherige Untersuchungsbefunde und Behandlungen, Fördermaßnahmen (z.B. Krankengymnastik, Ergotherapie, Sprachtherapie)
Sonstiges	Familienähnlichkeit, Besonderheiten im Vergleich zu Geschwistern

Körperliche Untersuchung

- Bei der klinisch-genetischen Untersuchung wird nach äußerlichen Anomalien/

Fehlbildungen gesucht, diese werden entsprechend der HPO-Terminologie (HPO = Human Phenotype Ontology) beschrieben/benannt (Tab. 441.4).

Tab. 441.4 Körperliche Untersuchung bei angeborenen Fehlbildungen.

	Untersuchung von
Gesamteindruck	Statur, Proportionen, Asymmetrie, Ernährungszustand, Allgemeinzustand, Muskeltonus, Entwicklungsstand, Verhalten
Körpermaße	Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang, Verhältnis Oberlänge/Unterlänge, Armspanne, Handlänge, Schuhgröße
Kopf	Kopfform, Fontanelle, Schädelnähte, Stirn
Haare	Farbe, Verteilung, Architektur, Haargrenze, Haarwachstum
Gesicht	Gesichtsform, Symmetrie, Profil
Augenregion	Augengröße, Abstand zwischen den Augen, Epikanthus, Augenbrauen, Augenlider, Lidachsenstellung, Wimpern, Iris, Sklera, Linse
Nasenregion	Größe, Symmetrie, Nasenwurzel, -rücken, -spitze, -flügel, Columella
Mundregion	Philtrum, Mundgröße, Symmetrie, Lippenrot, Zunge, Gaumen, Uvula, Gingiva, Anzahl und Form der Zähne, Stimme
Ohren	Position, Größe, Architektur, Anhängsel, äußerer Gehörgang
Hals, Nacken	Länge, Flügelfell, überschüssige Nackenhaut, Haaransatz, Fisteln
Thorax	Form, Symmetrie, Mamillen, Rippen, Sternum, Claviculae, Schultern
Abdomen	Bachwanddefekte, vorgewölbtes Abdomen, Nabelposition, Venenzeichnung
Rücken	Wirbelsäule, Beweglichkeit, Porus sacralis
obere Extremitäten	Länge, Proportion, Beweglichkeit, Deformitäten
Hände	Anzahl der Finger, Handlinien, Daumenposition, Fingerlänge, Beweglichkeit, Nägel
Becken	Größe, Symmetrie, Beweglichkeit, Fettverteilung, Anusanlage, -position
Genitale	Einteilung nach Prader, Hypogonadismus, Hypospadie, Schalskrotum, Hodengröße, Labiengröße, Introitus, Pigmentierung
untere Extremitäten	Länge, Proportion, Beweglichkeit, Deformitäten
Füße	Position, Zehenlänge, Anzahl der Zehen, Fußsohlenfalten, Nägel
Haut	Pigmentierung, Gefäßzeichnung, Atrophien/Aplasien, Hyperkeratosis, Elastizität, Faltenbildung, Behaarung, Tumoren, Schweißbildung, Ödeme

Labor

- je nach Fehlbildung und betroffenem Organ gezielt, um die Organfunktion zu überprüfen, z.B. Nierenfunktionstests bei Nierenfehlbildungen

Genetische Analysen

Zytogenetische Untersuchungen

- mind. 2,0 ml Na-Heparinblut (oder Lithium-Heparinblut)
- Analyse auf numerische und grobstrukturelle Chromosomenaberrationen

Molekulargenetische Untersuchung

- mind. 2,0 ml EDTA-Blut (EDTA = ethylene diamine tetraacetic acid, Ethylendiamintetraessigsäure)
- bei konkreter Verdachtsdiagnose Einzelgeneanalyse oder Panelanalyse zum Nachweis von monogenen Erkrankungsursachen
- bei mehreren Differenzialdiagnosen bzw. keiner konkreten Verdachtsdiagnose (Trio-)Exomanalyse zum Nachweis von monogenen Erkrankungsursachen

> **Cave:**
>
> genetische Ursachen, die nicht über Exom-Sequenzierung detektiert werden, z.B. Imprintingstörung bei Beckwith-Wiedemann-Syndrom

Bildgebende Diagnostik

- je nach Krankheitsbild
- zum Nachweis/Ausschluss weiterer Fehlbildungen

Sonografie

- je nach Fehlbildung
- zur Charakterisierung der bestehenden und zum Nachweis/Ausschluss weiterer Fehlbildungen

Echokardiografie

- je nach Fehlbildung
- zur Charakterisierung der bestehenden und zum Nachweis/Ausschluss weiterer Fehlbildungen
- immer bei Regression z.A. Kardiomyopathie

Röntgen

- je nach Fehlbildung
- zur Charakterisierung der bestehenden und/oder zum Nachweis/Ausschluss knöcherner Fehlbildungen

MRT

- je nach Fehlbildung
- zur Charakterisierung der bestehenden und zum Nachweis/Ausschluss weiterer Fehlbildungen

Instrumentelle Diagnostik

EKG

- je nach Klinik, u.a. bei Synkopen

EEG

- insbesondere bei Hirnfehlbildungen

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 441.5

Tab. 441.5 Differenzialdiagnosen von Fehlbildungen.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Leitsymptom (häufig, gelegentlich, selten)	richtungsweisende Diagnostik/Befunde/ zusätzliche Leitsymptome	Sicherung der Diagnose
exogene Ursachen			
diabetische Fetopathie	gelegentlich Ursache einer Makrosomie mit/ohne Kardiomyopathie/Herzfehler	mütterliche diabetische Stoffwechsellage in der SS, kindliche Hypoglykämie postpartal	SS-Anamnese (Mutterpass!), HbA_{1C}-Messung bei der Mutter
Medikamenteneinnahme in der SS (Schwangerschaft)	gelegentlich Ursache von Fehlbildungen	Medikamenteneinnahme in der SS	SS-Anamnese
Infektionen in der SS	gelegentlich Ursache von Fehlbildungen	Infektion/Fieber in der SS, Auffälligkeiten in der SS-Vorsorge	Anamnese (Mutterpass!), Messung von AK bei Mutter und Kind

Literatur

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Bald M, Bibertaler P Blattman C et al. Kurzlehrbuch Pädiatrie. Stuttgart: Thieme; 2012

Wichtige Internetadressen

- EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies): https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat_en; Stand: 26.10.2023
- HPO-Phenomizer: https://compbio.charite.de/phenomizer/; Stand: 26.10.2023

Quelle:

Hempel M. Angeborene Fehlbildungen. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/125S162S